

Aus der Dermatologischen Klinik (Vorsteher: Prof. Dr. R. Schuppli) und  
der Ophthalmologischen Klinik (Vorsteher: Prof. Dr. F. Rintelen)  
der Universität Basel.

---

# Katarakt und Allergie

Experimentelle und klinische Untersuchungen.

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Basel

vorgelegt von

**Francesco Martina**

von Basel

1954



19

59

---

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

1960

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor  
W. Lutz.

Tag der Promotion: 6. Juli 1954.



Sonderdruck aus «Ophthalmologica», Vol. 139, No. 2 (1960).

# **Katarakt und Allergie**

**Experimentelle und Klinische Untersuchungen**

Die bei einigen generalisierten Hautkrankheiten auftretende Linsentrübung ist in ihrer Genese noch unabgeklärt. Am häufigsten wird sie beim chronisch-konstitutionellen Ekzem beobachtet, bei Patienten also, die eine ausgedehnte allergische Reaktion der verschiedensten Organe zeigen, sind doch in solchen Fällen Asthma, Rhinitis vasomotorica oder Colitis mucosa häufige Begleitsymptome der Hautveränderungen. Es stellt sich die Frage, ob nicht auch die Cataracta syndermatotica auf einer allergischen Antigen-Antikörper-Reaktion beruhen könnte. Verschiedene Literaturangaben zeigen, daß dieses Problem der allergischen Reaktion der Linse schon mehrfach ohne eindeutiges Ergebnis bearbeitet worden ist.

Die ersten immunbiologischen Untersuchungen mit Linseneiweiß wurden von *Uhlenhuth* im Jahre 1903 ausgeführt. Er konnte damals zeigen, daß Kaninchen auf intravenöse Injektion von Ochsenlinsensubstanz Antikörper bilden. Im Präzipitationsversuch reagierte das Serum dieser Kaninchen aber nicht nur mit Ochsenlinsenprotein allein, sondern auch mit der Linsensubstanz von Tieren anderer Art; dagegen reagierte es nicht mit Ochsen<sup>serum</sup>. Die durch Ochsenlinse hervorgerufene Überempfindlichkeit schien ausschließlich nur gegen Linseneiweiß gerichtet zu sein. *Uhlenhuth* zog aus diesen Beobachtungen den Schluß, daß die Linse als einziger Bestandteil des Körpers eine Organ- und keine Speziespezifität aufweise.

Diese serologischen Untersuchungen wurden in der Folge von *Krause*, *Doerr* und *Sohma*, *Andrejew*, *Pfeiffer* und *Mita* bestätigt. Die von der Tierart abhängige Sensibilisierbarkeit gegen Linsensubstanz schien sogar so weitgehend zu sein, daß es möglich war, Meerschweinchen mit artgleicher, ja selbst mit der körpereigenen Linse zu sensibilisieren.

Dies berichtete ebenfalls *Uhlenhuth* zusammen mit *Haendel* 1910. Meerschweinchen bekamen die Substanz einer Meerschweinchenlinse in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung subcutan injiziert. Nach 33 Tagen erfolgte die

intraperitoneale oder intracardiale Reinjektion; die Tiere zeigten darauf deutliche anaphylaktische Symptome.

Der Einzige, der die Möglichkeit der Sensibilisierung gegen körpereigene Linse bestätigte, war *Krusius* (1910). Er konnte bei Meerschweinchen allein durch die Diszission einer Linse und spätere intracardiale Reinjektion von arteigenem Linseneiweiß anaphylaktische Symptome auslösen.

Diese Versuche wurden von *Roemer und Gebb* (1911) lebhaft bestritten. Sie lehnten, wie später auch *v. Szily* (1914), die Möglichkeit einer Sensibilisierung von Meerschweinchen mit autologem Linsenmaterial ab, denn es gelang ihnen weder im Präzipitationsversuch noch im passiven Anaphylaxieversuch, Antikörper nachzuweisen.

*De Waele* (1915) injizierte Meerschweinchen arteigenen Linsenextract und beobachtete bei späterer Diszission der Linse stärkere lokale Reaktion als bei den nicht vorbehandelten Kontrolltieren. Er faßte es als eine lokale Anaphylaxie auf.

1922 führten dann *Verhoeff und Lemoine* den Begriff der «Endophthalmitis phacoanaphylactica» ein. Sie faßten die selten beobachteten postoperativen Reizzustände nach Kataraktextraction als den Ausdruck einer Überempfindlichkeit auf die bei der Extraction freigewordene Linsensubstanz auf. Mit Hilfe von Intracutantests mit Schweinelinsenextract konnten sie bei 8% von Kataraktpatienten nach der Operation eine Überempfindlichkeit nachweisen; sie versuchten sogar, angeblich mit gutem Erfolg, diese Patienten zu desensibilisieren. In einer späteren Publikation geben sie die Krankengeschichte eines Patienten wieder, der einen Monat nach Extraction der einen Linse, mit gutem Heilungsverlauf, eine positive Intracutanreaktion auf Linseneiweiß zeigte. Es wurde eine Desensibilisierungskur durchgeführt und drei Wochen später, nachdem die Intracutantests wieder negativ ausgefallen waren, die Extraction des andern unreifen Linsenkerns vorgenommen. Es trat eine mäßige postoperative Reizung auf, so daß deswegen weitere Injektionen mit Linsenextract ausgeführt wurden. Die Hautreaktion wurde während dieser Zeit erneut positiv. Drei Monate nach der Operation war das Auge reizlos. Die Resultate von *Verhoeff und Lemoine* wurden verschiedentlich nachgeprüft.

*Lemoine und MacDonald* veröffentlichten 1923 eine neue Statistik über 168 getestete Kataraktpatienten. 14 darunter ergaben positive Intracutanreaktion (8%); 7 von ihnen antworteten, nach Vornahme der Kataraktextraction, mit intraocularen Reizzuständen. Zwei Patienten, die starke Intracutanreaktionen aufwiesen, wurden desensibilisiert und hernach ohne nachfolgende Reaktion an Katarakt operiert. In einem Fall von «Endophthalmitis phacoanaphylactica» brachte die Desensibilisierungskur nicht das gewünschte Resultat.

*Gifford* (1925) prüfte die Intracutanreaktionen bei 87 Personen, die an Katarakt litten, und fand bei 12% der Fälle positive Resultate. Bei seinen Tierversuchen fand er, daß nach Vorbehandlung mit Linsenextract und nachfolgender Diszission der Linse nur ein Teil der Tiere, die eine positive Hautreaktion zeigten, auch intraoculare Reaktionen aufwiesen. Bei zwei Patienten mit positiven Hautproben konnte er Linsenpräzipitine im Serum nachweisen, ohne daß aber diese Patienten Reizungen des wegen Katarakt operierten Auges gezeigt hätten. *Gifford* betont auf Grund seiner Untersuchungen, daß bei der Cutanreaktion auf Linseneiweiß sicherlich toxische Momente, z. B. wegen Auto-

lyse des Antigens, mitspielen. Er lehnte daher die Spezifität der Intracutanreaktionen ab. Ebenso bestritt er die Annahme, daß die nach Diszission eintretenden Reaktionen als durch lokale Anaphylaxie bedingt aufzufassen seien.

Auch *Lo Cascio und Rinaldi* (1931), welche die Versuche von *Verhoeff und Lemoine* überprüften, kamen zu einem ähnlichen Ergebnis wie *Gifford*. Sie testeten Patienten mit Katarakt und solche ohne Linsentrübungen, und zwar mit Rinderlinsenextract sowie mit Extract aus menschlichen Kataraktlinsen.

Bei Anwendung einer Verdünnung von 1 : 50 konnten sie mit Rinderlinsenextract bei 4%, mit Kataraktextract bei 16% der getesteten Kataraktpatienten positive Intracutanreaktionen nachweisen; aber auch bei Nichtkataraktpatienten erhielten sie mit Rinderlinsenextract ebenfalls bei 4% und mit Kataraktextract bei 12% der Probanden positive Reaktionen. Injektionen von 0,05 ccm des Extractes in stärkerer Konzentration ergaben sowohl bei Normalen wie bei Kataraktösen bis zu 50% positive Reaktionen.

Unter 140 Kataraktpatienten konnten *Lo Cascio und Rinaldi* nach der Extraction der Linse keine Reizzustände im Sinne einer Endophthalmitis phacoanaphylactica beobachten, selbst nicht bei solchen, die vorher eine positive Intracutanreaktion aufgewiesen hatten. Sie folgerten daraus, daß zwischen dem Ausfall der Intracutanreaktion und dem postoperativen Verlauf keine Beziehungen beständen.

Der Theorie von *Verhoeff und Lemoine* über die Endophthalmitis phacoanaphylactica und die Spezifität der Cutanproben trat ferner *Roethth* (1926) scharf entgegen. An Meerschweinchen, die er mit Schweinelinse vorbehandelt hatte, konnte er durch spätere Diszission keine lokale anaphylaktische Reaktion auslösen. Er kam zum Schluß, daß gesunde Tiere keine autoanaphylaktischen Antikörper gegen Linsenproteine bilden.

Auch die Nachprüfung der Hautproben beim Menschen führte *Roethth* zu Resultaten, die denjenigen von *Verhoeff und Lemoine* entgegengesetzt waren. An 106 Kataraktpatienten fiel der Test mit 0,04 ccm Schweinelinsenextract negativ aus. Vom gleichen Extract injizierte er 48 Patienten 0,1 bis 0,2 ccm. Das Resultat war, daß 10 davon eine positive Reaktion aufwiesen. Mit zunehmender Menge wurde die Reaktion stärker und auch die positiven Ausfälle nahmen zu. Bei zwei Kataraktpatienten, die eine stark positive Hautprobe aufwiesen, war der postoperative Verlauf normal. *Roethth* erachtet die positiven Ergebnisse als unspezifische Eiweißwirkung infolge der relativ hohen Dosierung des injizierten Extractes.

Im Gegensatz dazu erachtet *Courtney* (1929) den Intracutantest mit Linsenprotein als wichtig vor jeder Kataraktoperation, vor allem aber vor einem Eingriff am andern Auge.

*Courtney* testete 26 Kataraktpatienten mit 0,1 Rinderlinsenextract von der Firma Parke-Davis. Das Resultat war bei allen negativ. Von diesen wurden 12 an Katarakt operiert; einige Wochen später zeigten 5 davon einen positiven Hauttest. Wegen eines Nachstars wurde bei dreien von ihnen eine Diszission vorgenommen; der Eingriff hatte keine entzündlichen Reaktionen zur Folge, obwohl nur zwei der Patienten desensibilisiert worden waren.

Bei einem Fall fand *Courtney* einen stark positiven Hauttest anderthalb Jahre nach Kataraktextraction am einen Auge. Anschließend an den Test

erkrankte das nicht operierte Auge an Uveitis, was *Courtney* als Ausdruck einer durch den Test ausgelösten Anaphylaxie betrachtete.

*Braun* (1931) überprüfte an Kataraktpatienten Cutanproben mit Schweinelinsenextract. Als Kontrolle spritzte er gleichzeitig ebenfalls intracutan verdünntes Pferdeserum. Er kam zum Resultat, daß Individuen, die auf Pferdeserum nicht reagierten, auch gegen Schweinelinse zu 75% refractär waren; dagegen zeigten 87% der gegen Pferdeserum überempfindlichen Personen auch mit Schweinelinse eine intracutane Reaktion. Mit einer Ausnahme fand er bei sämtlichen Patienten, die auf Schweinelinse überempfindlich waren, auch eine positive Reaktion auf ihre körpereigene Linse. Demgegenüber waren zwei Patienten, die gegen Schweinelinse nicht reagierten, dennoch für die eigene Linse empfindlich. *Braun* betrachtet jedenfalls wie *Roeth* die positiven Reaktionen lediglich als Ausdruck einer unspezifischen Eiweißwirkung. Damit lehnte auch er die Bedeutung der Hautreaktionen zum Nachweis einer Überempfindlichkeit auf körpereigenes Linseneiweiß ab.

*Braun* war auch der erste, der zum Nachweis von Antikörpern den Schultz-Dale'schen Versuch benutzte.

Bis dahin hatten die meisten Autoren das anaphylaktische Experiment am Meerschweinchen benutzt und daneben den von *Pfeiffer* und *Mita* beschriebenen Temperatursturz als Zeichen einer Antigen-Antikörper-Reaktion aufgefaßt.

Nachdem es *Shibata* (1927) aus dem Uhlenhuth'schen Institut nicht gelungen war, bei Kaninchen nach Injektion von Kaninchenlinsen, zum Teil allein, zum Teil kombiniert mit Schweineserum, serologisch Präzipitine nachzuweisen, führte *Braun* anfänglich ähnliche Untersuchungen durch. Jedoch konnte auch er weder mit arteigener noch mit artfremder Linse Präzipitine nachweisen. Daraufhin versuchte er die Frage einer möglichen Sensibilisierung von Meerschweinchen mit Linsenextract durch den Schultz-Dale'schen Versuch zu klären, indem er nachprüfte, welche Wirkung durch den Zusatz der Linsen verschiedener Tiere sowie kataraktöser menschlicher Linsen am isolierten Uterus vorbehandelter und nicht vorbehandelter Meerschweinchen ausgelöst wurde.

Die Vorbehandlung der Tiere erfolgte durch eine einmalige subcutane Injektion von frischer oder getrockneter Schweinelinse in wechselnder Konzentration, jedoch in nicht geringerer Menge, als einem Drittel einer Linse entsprach. Nach 20 bis 30 Tagen wurden die Tiere getötet und mit einem Uterushorn der Schultz-Dale'sche Versuch angestellt.

Die Resultate waren folgende: Durch Zusatz von Linsenextracten verschiedener Herkunft (u. a. Schweinelinse, Ochsenlinse, menschliche Kataraktlinse) konnte sowohl an von nicht vorbehandelten wie von vorbehandelten Tieren stammenden Uteruspräparaten in ca. 50% der Fälle eine Kontraktion ausgelöst werden. Eine Desensibilisierung des Muskels trat nicht ein, d. h. bei erneuter Zugabe von Linsenextract erfolgte wieder eine Kontraktion. In der kontraktionsauslösenden Dosis bestand kein Unterschied zwischen vorbehandelten und unvorbehandelten Uteri.

*Braun* folgerte daraus, daß man im Schultz-Dale'schen Versuch keine Sensibilisierung gegen Linseneiweiß nachweisen könne. Da er ferner am gänzlich unvorbehandelten Tier zeigen konnte, daß eine intracardiale In-

jektion von Linsenextract leichte bis mittelschwere anaphylaktische Symptome vortäuschen kann, lehnte er auch die zahlreichen mit Hilfe der Anaphylaxie am Meerschweinchen erhobenen Befunde über die Organspezifität als ungültig ab.

In einer Reihe von Arbeiten haben noch *Woods und Burky* (1927 bis 1933) die chemischen und immunologischen Eigenschaften des Linseneiweißes untersucht. Sie konnten zeigen, daß die Linsensubstanz aus mindestens drei verschiedenen Eiweißanteilen besteht, dem alpha-, beta- und gamma-Kristallin. Das alpha-Kristallin wies die stärksten antigenen Eigenschaften auf und wurde von *Woods, Burky und Woodhall* als Träger der Organspezifität betrachtet. Zusammen mit den anderen Fraktionen, mit denen es eben wie normalerweise gemeinsam vorkommt, sei es wirkungslos, denn die beta- und gamma-Kristalline verhindern seine Aktivität.

*Burky* zeigte weiter, daß die antigenen Eigenschaften der Linsensubstanz durch Staphylococcentoxin verstärkt werden können. Er konnte nämlich an Ratten durch wiederholte und gleichzeitige Injektion von Linsenextract und Staphylococcentoxin die Sensibilisierung gegen Linsenprotein mit Hauttests nachweisen. Auch bei Kataraktpatienten konnten *Burky und Woods* bei 11 von insgesamt 64 Patienten (17%) positive Hautreaktionen auf Linsenextract feststellen.

*Burky und Woods* bestätigen größtenteils die Ergebnisse von *Verhoeff und Lemoine*, und zwar erklärten sie die Ergebnisse damit, daß durch die Diszission der Linsenkapsel die beta- und gamma-Kristalline ihre Wirksamkeit verlieren, womit dann die alpha-Fraktion ihre antigenen Eigenschaften ausüben kann.

In jüngster Zeit hat schließlich *Müller* (1952-54) die Frage der Entstehung einer Iridocyclitis durch Freiwerden von Linsenmaterial wieder aufgegriffen. Seinen Versuchen kommt deshalb große Wichtigkeit zu, weil sie mit Exaktheit an einem umfangreichen Tiermaterial durchgeführt und durch histologische Untersuchungen am Menschen nachgeprüft worden sind. Seine Ergebnisse können folgendermaßen formuliert werden:

1. Die Diszission der Linse im Auge eines nicht vorbehandelten Kaninchens hat nur geringe entzündliche Reaktionen zur Folge. Die befreiten Linsenmassen werden abgebaut und resorbiert.

2. Es gelingt, durch unspezifische Maßnahmen ohne parenterale Zufuhr von Linsenmaterial ein Tier derart umzustimmen, daß eine spätere Diszission der Linse eine hyperergische Reaktion zur Folge hat. *Müller* bediente sich intramuskulärer Injektionen der Freund'schen Adjuvans. Die hyperergische Reaktion äußerte sich in einer schwersten Hyperaemie der Iris und der perilimbalen Gefäße und in Hornhautvascularisation. Wo die Linsenmassen in Berührung mit der Hornhauthinterfläche standen, zeigte sich eine lokalisierte Zerstörung des Endothels, der Descemet'schen Membran, sowie eine akute Malacie des Hornhautstromas. Die akute Malacie entwickelte sich unabhängig von Gefäßen und nur dort, wo die Linsenmassen in Berührung mit der Hornhauthinterfläche standen. Die durch das Freund'sche Adjuvans hervorgerufene hyperergische Reaktion entwickelte sich relativ langsam.

3. Im Körper anwesende Toxine können die Reaktion gegen die Linsenmassen verstärken.

4. Während kataraktöses Linsenmaterial an sich keine primäre Toxicität aufweist, läßt sich eine Sensibilisierung gegen Linsensubstanz erreichen. Allerdings sind in dieser Beziehung die *Müller'schen* Versuche nicht restlos beweisend, da er immer zusammen mit Linsenmaterial auch Freund'sches Adjuvans injizierte, das an sich schon eine hyperergische Reaktion zur Folge haben kann. Lediglich das schnellere Ansteigen der hyperergischen Reaktion läßt auf eine spezifische Sensibilisierung schließen, sowie die Tatsache, daß im Serum einiger hochsensibilisierter Kaninchen Praezipitine gegen Linseneiweiß nachweisbar waren. *Müller* äußert sich deshalb vorsichtig über die Rolle des Linsenmaterials als eines Allergens und zieht die nichts präjudizierende Bezeichnung «Ophthalmia phacogenetica» der Bezeichnung «Endophthalmitis phacoanaphylactica» vor. Er stellt zwar fest, daß Linsenmaterial ursächlich bei gewissen Erkrankungen des Auges eine Rolle spielen kann und daß sich tiereperimentell eine Sensibilisierung gegen heterologe, homologe und autologe Linse erzeugen lasse. Es handle sich aber wohl eher um eine Kombinationsallergie, da die hyperergischen Reaktionen auch durch Freund'sches Adjuvans allein ausgelöst werden können und keine genügenden Gründe vorliegen, diese gesteigerte Reaktion als einfache Eiweißanaphylaxie zu deuten. Auch die beim Menschen beobachteten histologischen Veränderungen der phacogenetischen Reaktion sprechen zwar dafür, daß es sich dabei um eine entzündliche Reaktion *sui generis* handelt; der Nachweis des allergischen Mechanismus ist aber bisher nicht restlos gelungen.

Aus diesen kurzen Angaben können wir ersehen, daß manche Autoren (*Verhoeff, Lemoine, MacDonald, Burky, Woods, Müller*) beim Menschen eine Sensibilisierung durch die eigene Linse für möglich halten. In vielen Fällen soll die Sensibilisierung durch einen operativen Eingriff oder durch ein Trauma erfolgen, in andern aber bestehe eine Überempfindlichkeit schon vorher. Die erwähnten Autoren stützen sich dabei auf den Ausfall von Intracutanproben, die sie bei Normalen und bei Kataraktpatienten vor und nach operativen Eingriffen anstellten, und ferner auf die erfolgreiche Desensibilisierung bei Patienten, die eine positive Intracutanreaktion zeigten.

Auf der andern Seite stehen *Braun, Roetth, Lo Cascio* und *Rinaldi*, die zwar auch positive Hautreaktionen mit Linsenextract erzielen konnten, die aber die Spezifität dieser Probe ablehnen. Dazu konnten u. a. *Shibata* und *Braun* im Tierexperiment keine Antikörper nachweisen und lehnten daher die Möglichkeit von durch die Linse bedingten allergischen Manifestationen im Auge ab.

Bei den vielen widersprechenden Resultaten schien es uns gerechtfertigt, zum Teil die Versuche zu wiederholen, zum Teil mit neuen Versuchen das Problem «Katarakt und Allergie» nochmals

in Angriff zu nehmen. Wir haben dabei folgende Fragen zu beantworten versucht:

1. Kann bei Meerschweinchen nach Vorbehandlung mit Extract aus menschlichen Kataraktlinsen im Schultz-Dale'schen Versuch eine Sensibilisierung nachgewiesen werden?

2. Kann man bei den Tieren unter dieser Behandlung eine Katarakt sich entwickeln sehen?

3. Kann man bei Kataraktpatienten und eventuell bei linsengesunden Individuen mittels Intracutantests eine Allergie auf Linsensubstanz nachweisen?

4. Befinden sich unter Kataraktpatienten prozentual häufiger Allergiker?

### *Eigene Untersuchungen*

#### *A. Experimenteller Teil.*

*Methodik:* Für sämtliche Versuche benutzten wir einen Extract aus menschlichen Kataraktlinsen. Dieser wurde folgendermaßen hergestellt: Die Linsen wurden gleich nach der Extraction, die zum Teil intra- und zum Teil extrakapsulär erfolgte, in 20 ccm von Coca's Extraktionsflüssigkeit verbracht. Die Lösung enthält 0,5% NaCl, 0,4% Phenol. crist. und 0,25% Natr. bicarb. — Bei einer genügenden Anzahl — durchschnittlich fielen auf 20 ccm ca. 4 bis 8 Linsen — wurden sie in einem Mörser zu einem Brei zerdrückt und dann in die ursprüngliche Lösung zurückverbracht. Sie wurde dadurch etwas opaleszent und bildete beim Stehenlassen einen feinflockigen Bodensatz, den wir vor dem Gebrauch aufschüttelten.

*Zu Frage 1. Methodik:* Für die tierexperimentellen Untersuchungen benutzten wir 10 virginelle juvenile Meerschweinchen. Sie erhielten während zwei bis fünf Monaten jeweils zweimal wöchentlich 0,5 ccm des erwähnten Extractes am Abdomen subcutan eingespritzt. Unter der Behandlung wuchsen die Tiere normal heran. Wir konnten weder lokale noch allgemeine Reaktionen beobachten.

Nach Töten der Tiere durch Nackenschlag wurden der Uterus und ein Stückchen Dünndarm herauspräpariert und zum Teil für den Versuch direkt verwendet oder in Ringerlösung im Kühlschrank aufbewahrt. Meistens benutzten wir das Darmstück zuerst, weil es einesteils ohnehin nicht lange aufbewahrt werden kann, andernteils wenig Spontankontraktionen aufweist. Die isolierten Organe wurden in sauerstoffgesättigter Ringer-Lösung von 37° suspendiert, deren Volumen stets 50 ccm betrug. Die Versuchsanordnung entspricht der von *Schultz und Dale* angegebenen. Wie bereits erwähnt zeigten die Darmpräparate wenige, die Uterushörner hingegen recht deutliche Spontankontraktionen.

*Ergebnisse:* Wurden dem Ringer-Bad, in dem das Darm- oder Uterusstück eines vorbehandelten Meerschweinchens suspendiert war, 0,5 ccm Linsenextract der beschriebenen Konzentration zugefügt, erfolgte nach 10 bis 15 sec Latenzzeit eine verschieden starke tetanische Kontraktion, die sich im Verlauf von 3 bis 8 min wieder löste. Nach Spülen und erneuter Zugabe von 0,5 ccm Linsen-

Abb. 1

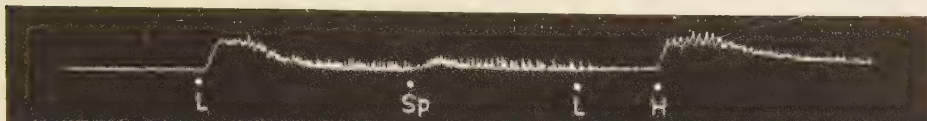


Abb. 2

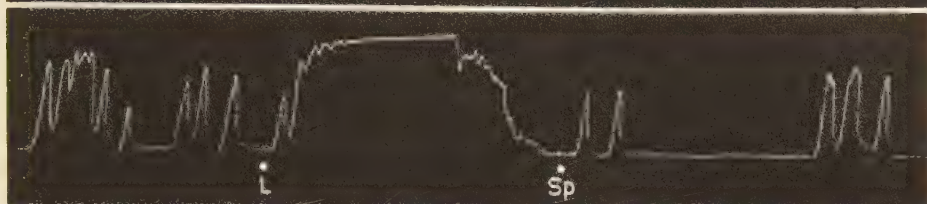
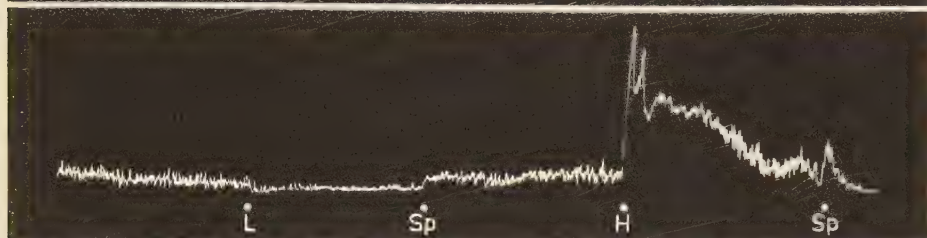


Abb. 3



extract konnte keine zweite Kontraktion der glatten Muskulatur ausgelöst werden. Das Darm- oder Uterusstück war nur noch auf Histamin empfindlich (ein Tropfen einer Lösung von 1 : 1000), auf das es prompt reagierte (Kurven 1 und 2).

Anfänglich gelangen uns die Versuche nicht. Wir benutzten als Erfolgszusatz einen Linsenextract von viel schwächerer Konzentration und in einer Menge von nur 0,1 bis 0,2 ccm. Zudem stellte sich heraus, daß die Organe direkt nach der Herauspräparierung verwendet werden mußten. Eine wenn auch nur wenige Stunden dauernde Aufbewahrung im Kühlschrank verunmöglichte jede Reaktion auf den Zusatz von Linsenextract, während auf Histamin die Präparate jedesmal empfindlich waren.

Als Kontrolle stellten wir dieselben Versuche an mit virginalen nicht vorbehandelten Meerschweinchen aus demselben Wurf an. Unter den gleichen Bedingungen wie oben konnten wir bei keinem der sechs untersuchten Kontrolltiere eine Reaktion nach Zusatz von Linsenextract feststellen. (Kurve 3.)

*Zu Frage 2. Ergebnisse:* Die Meerschweinchen wurden nach 3 bis 5 Monaten Vorbehandlung mit Linsenextract dreimal, sofern sie nicht getötet wurden, mit der Spaltlampe auf Linsentrübungen untersucht. Leider wurden die Befunde nicht immer von demselben Untersucher erhoben, wir können jedoch mit Sicherheit sagen, daß wir bei den sensibilisierten Tieren keine pathologischen Trübungen beobachten konnten, die sich innert der ange-

gebenen Zeit entwickelt oder zugenommen hätten. Außer zwei Meerschweinchen, bei denen schon von Anfang an axiale Trübungen im Linsenkern sowie Andeutung von Wasserspalten nachzuweisen waren, zeigten die Tiere keine oder nur angedeutete subcapsuläre Trübungen im vorderen Pol oder verstärkte Zeichnung der Embryonalnaht. Im übrigen ist eine spontane Katarakt bei Meerschweinchen keine große Seltenheit.

### *B. Klinischer Teil.*

*Zu Frage 3.* An der Basler Augenklinik haben wir Kataraktpatienten und linsengesunde Augenkranke mit Linsenextract getestet.

*Methodik:* Es wurde dazu der früher beschriebene Kataraktlinsenextract verwendet, nur haben wir ihn vor der Anwendung durch einen Seitz-Filter passieren lassen. Er wurde stets in einem Kühlschrank aufbewahrt. Für die Tests benutzten wir Tuberkulinspritzen und injizierten jeweils am Vorderarm ca. 0,03 ccm des Extracts intracutan. Der Ausfall wurde nach 24 Stunden kontrolliert.

*Ergebnisse:* Bei keinem der 150 getesteten Patienten, inclusive 30 Kataraktpatienten, konnten wir eine positive Intracutanreaktion auf homologen Kataractextract nachweisen. Unter den Starpatienten waren vier mit traumatischer und 26 mit seniler Katarakt. Von der ersten Gruppe wurden nach der Operation drei, von der zweiten siebzehn Fälle getestet.

*Zu Frage 4.* Neben den Intracutanproben mit Linsenextract haben wir bei sämtlichen Patienten auch Scratchtests ausgeführt. Dazu wurde ferner eine eingehende Anamnese erhoben, und bei dieser speziell auf das Vorkommen von Asthma, Ekzem, Heuschnupfen und Urticaria geachtet. Als Allergene benutzten wir Gras-, Frühjahrs-, Holunder- und Sonnenblumenpollen, ferner Federn und Pelze sowie einen Extract aus Hausstaub und Ascariden.

Das Ziel dieser Untersuchungen war, herauszufinden, ob sich speziell bei Kataraktpatienten das Vorhandensein einer allergischen Konstitution feststellen ließe und diese eventuell auf das Krankheitsgeschehen einen Einfluß ausüben könnte.

Zum Vergleich wurden dieselben Tests außerdem auch bei Patienten mit Glaucoma simplex, mit herpetischen Affektionen, mit Iridocyclitis und mit exogenen Schäden durchgeführt.

*Ergebnisse:* Diese gehen aus der nachfolgenden kurzen Zusammenstellung der Fälle hervor:

| Diagnose          | Anzahl | Anamn.<br>positiv* | = % | pos.<br>Scratch | pos.<br>i. cut. |
|-------------------|--------|--------------------|-----|-----------------|-----------------|
| Glaucoma simpl.   | 20     | 3                  | 15  | 1               | —               |
| Cataract. senil.  | 26     | 7                  | 27  | —               | 1               |
| Cataract. traum.  | 5      | 2                  | 40  | —               | —               |
| Cat. syndermatot. | 3      | 3                  | 100 | 2               | —               |
| Herpet. Affect.   | 9      | 4                  | 44  | 1               | —               |
| Exogen. Schäden   | 20     | 3                  | 15  | 1               | —               |
| Uveitis           | 8      | 3                  | 37  | —               | —               |

\* Angaben über Vorkommen allergischer Erkrankungen, speziell Asthma, Ekzem, Heuschnupfen, Urticaria.

### *Diskussion der Resultate*

Mit Hilfe tierexperimenteller Untersuchungen ließ sich zeigen, daß Meerschweinchen durch längere Vorbehandlung mit Extract aus menschlichen Kataraktlinsen sensibilisiert und die gebildeten Antikörper im Schultz-Dale'schen Versuch nachgewiesen werden können. Die Reaktionen dürfen als spezifisch beurteilt werden, denn die Kontrollversuche fielen alle negativ aus. In keinem Falle ließ sich das Muskelpräparat eines nicht vorbehandelten Tieres durch Zugabe von Linsenextract zur Kontraktion bringen.

Aus Kurve 3 ist ferner zu ersehen, daß der Linsenextract als solcher ganz leicht tonuserabsetzend wirkt und dazu die Größe der Spontanbewegungen verkleinert. Dem Extract allein kommt somit sicher keine kontraktionssteigernde und tonuserhöhende Wirkung zu. Im Präparat der vorbehandelten Tiere müssen also Antikörper vorhanden sein, bei deren Zusammentreffen mit dem Antigen die glatte Muskulatur mit einer tetanischen Kontraktion reagiert. Daß die Reaktion durch Antikörper bedingt ist, beweist die Tatsache, daß bei erneuter Zugabe von Linsenextract zur Badeflüssigkeit das Präparat nicht mehr reagiert. Durch die erste Zugabe des Antigens ist somit eine Desensibilisierung erfolgt. Die Funktionsfähigkeit des Präparates selbst ist erhalten geblieben, denn Kontraktionen konnten noch weiterhin durch Histamin ausgelöst werden. Was nun die Tatsache anbelangt, daß die Reaktion auf Linsenextract nur erfolgte, wenn das Präparat direkt nach der Herauspräparierung für den Versuch verwendet wurde, so müssen wir annehmen, daß die Antikörper besonders labil sind.

Entgegen den Ausführungen von *Braun* können wir also sagen, daß im Schultze-Dale'schen Versuch sich Antikörper auf Linseneiweiß nachweisen lassen, daß also diese Methodik sich für diese Untersuchungen eignet. Wir haben allerdings nicht wie

*Braun* einen Extract aus Schweinelinsen zur Sensibilisierung der Meerschweinchen benutzt, glauben hingegen nicht, daß darin ein Grund für das negative Ergebnis seiner Untersuchungen liegen könnte. Die Ursache dafür dürfte wohl eher darin zu suchen sein, daß eine einmalige Injektion von Linsenextract, wie *Braun* sie verwendet hat, auch in höherer Dosierung, zur Sensibilisierung nicht ausreicht und damit auch die Entstehung von Antikörpern nicht bewirken kann.

Dem stehen die Resultate unserer Augenspiegeluntersuchungen gegenüber. Trotzdem wir bei den Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit heterologem Linsenextract Antikörper nachweisen konnten, hat sich bei den Tieren keine Katarakt entwickelt. Wir glauben nicht, daß die Beobachtungszeit von 3—5 Monaten für deren Zustandekommen nicht ausgereicht hätte; wir müssen vielmehr wie *François, Burky, Woods* u. a. annehmen, daß die Antikörper die Linsenkapsel nicht passieren können.

Zur Frage der Intracutantests bei Patienten mit seniler oder traumatischer Katarakt, die mit einer Ausnahme vor oder nach der Operation alle negativ ausgefallen sind, müssen wir zum vornherein festhalten, daß die Tests im Gegensatz zu den meisten übrigen Autoren mit homologem Linsenextract ausgeführt worden sind.

Nach den Arbeiten von *Burky und Woods* kann bei der homologen Spezies nur das alpha-Kristallin antigene Eigenschaften entfalten. Durch ein Trauma oder eine Operation an der Linsenkapsel sollen die Eiweißfraktionen frei werden und die beta- und gamma-Kristalline dabei ihre hemmende Wirksamkeit verlieren. Infolgedessen könne die alpha-Fraktion sensibilisierend wirken, und diesen Zustand kann man dann mit Hilfe von Intracutanproben nachweisen. Es liegt uns fern, die Ergebnisse dieser Autoren zu bezweifeln, aber es muß wohl doch die Frage aufgeworfen werden, wie es möglich ist, daß der größte Teil der oben angeführten Autoren, welche den Ausfall der Hautproben überprüften, auch bei solchen Patienten positive Resultate erzielen konnten, die an ihrer Katarakt überhaupt noch nicht operiert worden waren. Führen doch *Woods und Burky* selber an, daß die Linse durch eine intakte Kapsel ganz unwahrscheinlich antigene Eigenschaften ausüben könne. Schon *Hess* (1910) und *Friedenwald* (1930) haben feststellen können, daß die Linsenkapsel zwar für die alpha- und beta-Kristalline, hingegen nicht für die Globuline

durchgängig sei. Einzig *Courtney* erzielte nach dem operativen Eingriff positive Resultate, was verständlicher wäre.

Auf der andern Seite weisen die Resultate der Untersuchungen von *Roetth*, *Braun*, *Lo Cascio* und *Rinaldi* eindeutig darauf hin, daß die Cutanproben durch unspezifische Faktoren ausgelöst oder zum mindesten stark beeinflußt werden können.

In unseren Untersuchungen haben wir nur in einem Fall eine positive Reaktion feststellen können. Es handelte sich dabei um einen Patienten mit einer schweren Uveitis nach Kataraktextraktion. Bei zwei weiteren Patienten fand sich im postoperativen Verlauf eine längere und stärkere Reaktion als üblich. Beim einen wurde der Test kurz vor und dann drei Wochen nach der Operation mit negativem Ergebnis ausgeführt. Der andere Patient wurde ebenfalls vor und nach der Operation getestet und anläßlich eines Wiedereintrittes wegen Nachstars und erhöhten Augendrucks ein drittes Mal, immer mit negativem Resultat. Alle drei Patienten mit Katarakt bei chronischem generalisiertem Ekzem reagierten negativ auf Linse.

Unsere Methodik weist gegenüber dem Vorgehen der anderen Autoren freilich insofern einen Unterschied auf, als wir den Linsenextract nur durch einen Seitzfilter passieren ließen, während alle anderen Autoren die Linsen zunächst trockneten und dann die Trockensubstanz für die Injektionen wieder auflösten. Es darf angenommen werden, daß durch dieses letztere Verfahren die Eiweißstoffe verändert worden sind, während dies bei unserem Filtrieren nicht der Fall sein dürfte. Sollte es wirklich zutreffen, daß durchschnittlich über zehn Prozent von Kataraktträgern auf eigene Linsensubstanz überempfindlich würden, so müßten doch, nach einem operativen Eingriff an der Linse, eben als Ausdruck dieser Überempfindlichkeit, bedeutend mehr uveale Reaktionen zu beobachten sein, als dies tatsächlich der Fall ist.

Wie schon erwähnt, sollen nach *Roetth*, *Braun* die positiven Intracutanreaktionen auf einer Toxinwirkung beruhen. Es wäre denkbar, daß die Linsensubstanz infolge ihrer Behandlungsart so verändert wurde, daß sie zu unspezifischen Reaktionen Anlaß geben konnte. Demgegenüber war bei unserer Methodik eine Veränderung der Linseneiweiße nicht zu erwarten, und deshalb könnten unsere negativen Resultate damit erklärt werden, daß das injizierte Material keine toxische Wirkung ausübte. Im Widerspruch zu den im ganzen negativen klinischen Beobachtungen stehen

unsere positiven Ergebnisse im Schultz-Dale'schen Versuch beim Meerschweinchen, die eindeutig für eine Sensibilisierung durch menschliche Kataraktsubstanz sprechen.

Abgesehen von der Problematik des direkten Vergleiches von tierischen und klinischen Versuchen ist zu sagen, daß die Meerschweinchen wochenlang parenteral mit nicht geringen Mengen von Linsensubstanz behandelt wurden und somit ihr reticulo-endotheliales System mit reichlichen Mengen von Antigenen in Kontakt kam. Im Gegensatz dazu konnten die Linseneiweiße bei Patienten, deren Linsenkapsel weder durch Trauma noch Operation tangiert worden war, gar nicht in das Blut, bzw. in das reticulo-endotheliale System gelangen (*Hess, Friedenwald, Burky, Woods*). Einzig bei Patienten mit durch Trauma oder Operation verletzter Linsenkapsel wäre ein Übertritt von Linseneiweiß ins Blut zu erwarten gewesen. Da aber auch bei letzteren unsere Intracutanreaktionen meist negativ ausfielen, müssen wir annehmen, daß entweder — wie *Burky und Woods* behaupten — eine Hemmung des antigenen alpha-Kristallins durch die zugleich freiwerdenden beta- und gamma-Kristalline stattgefunden hat oder aber, daß beim Aufenthalt im Kammerwasser eine Veränderung der Linseneiweiße stattfindet, sei es, daß dabei ihr antigener Charakter verändert wird, sei es, daß er vollständig verschwindet. Es muß deshalb auf Grund unserer Versuche eine tierexperimentelle Allergisierung durch heterologes Linseneiweiß bejaht werden; hingegen ist eine Sensibilisierung beim Menschen nach Diszission der Linse oder sogar eine primär-allergische Genese der Katarakt unwahrscheinlich.

#### *Zusammenfassung*

Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum Problem Katarakt und Allergie ergaben folgende Resultate:

1. Nach parenteraler Vorbehandlung von Meerschweinchen mit kataraktöser Linsensubstanz konnten im Schultz-Dale'schen Versuch Antikörper nachgewiesen werden.
2. Unter dieser Vorbehandlung konnte man bei den Tieren keine Katarakt sich entwickeln sehen.
3. Unter 150 getesteten Patienten mit Katarakt und andern Augenerkrankungen wurde nur *eine* positive Intracutanreaktion auf Linsenextract beobachtet.
4. Eine prozentual häufigere Verteilung von Allergikern unter Kataraktpatienten konnte nicht nachgewiesen werden.

### Summary

Animal experiments and clinical investigations on the problem of cataract and allergy produced the following results:

1. After parental pre-treatment of guinea-pigs with cataractose lens substance, antibody was demonstrated in the Schultz-Dale test.

2. During this pre-treatment, no cataract was seen to develop in the animals.

3. Of the 150 patients tested who had cataract and other eye affections, only *one* positive intracutaneous reaction to the lens extract was seen.

4. No higher percentual frequency of allergic subjects could be found amongst the cataract patients.

### Résumé

Résultats d'études expérimentales et cliniques du problème cataracte et allergie :

1° Après traitement préalable de cobayes avec des extraits de cristallins cataractés, l'épreuve de Schultz-Dale démontre la présence d'anticorps.

2° Sous l'influence de ce traitement préalable, il ne se montre pas de cataracte chez les animaux traités.

3° 150 contrôles de malades atteints de cataracte et autres affections oculaires ne donnèrent qu'une réaction intracutanée positive à l'extrait de cristallin.

4° Il n'a pu être démontré que les patients à cataracte présenteraient davantage d'allergies.

Herrn Professor Lutz † sei hiermit noch besonderer Dank ausgesprochen für die wohlwollende Durchsicht der Arbeit.

### Literatur

- Andrejew, P.: Über Anaphylaxie mit Eiweiß tierischer Linsen. Arb. ksl. Gesundheitsamt 30: 459 (1909).
- Braun, R.: Immunbiologische Untersuchungen zur Frage der Überempfindlichkeit gegen Linseneiweiß. Arch. Augenheilk. 105: 122 (1932).
- Über eine primäre Giftwirkung der Linse. Arch. Augenheilk. 106: 99 (1932).
- Burky, E. L. and Woods, A. C.: Lens protein, the isolation of a third crystallin. Arch. Ophthal., Chicago 6: 548 (1931).
- Courtney, R.: The use of lens protein tests before cataract operations. Amer. J. Ophthal. 12: 20 (1929).
- De Waele, H.: Das Verhalten der traumatischen Katarakt während des spezifischen Status anaphylacticus. Graef. Arch. 90: 165 (1915).

- François, R.*: Etudes expérimentales de l'influence des facteurs immunologiques sur la production de la cataracte. *Bull. Soc. belge* 79: 110 (1940).
- Friedenwald, W.*: cit. in *Woods, A. C. and Burky, E. L.* *Arch. Ophthal.*, Chicago 182 (1930).
- Gifford, S. R.*: Allergic and toxic properties of lens protein. *J. amer. med. Ass.* 85: 351 (1925).
- Hess, C.*: cit. in *Woods, A. C. and Burky, E. L.* *Amer. J. Ophthal.* 16: 959 (1933).
- Krause, R.; Doerr, R. und Sohma*: Über Anaphylaxie hervorgerufen durch Organextrakte (Linsen). *Wien. klin. Wschr.* 1908: 1084.
- Krusius, F. F.*: Überempfindlichkeitsversuche vom Auge aus. *Arch. Augenheilk.* 67: 6 (1910).
- Lemoine, A. N. and MacDonald, E. E.*: Observations on phacoanaphylactic Endophthalmitis. *Arch. Ophthal.*, Chicago 53: 101 (1924).
- LoCascio, G. e Rinaldi, S.*: Ricerche sulla cosiddetta endoftalmite facoanafilattica. *Boll. Ocul.* 10: 761 (1931).
- Mita, S.*: Verwertbarkeit des anaphylaktischen Temperatursturzes zur Größenbestimmung eines Überempfindlichkeitsschockes. *Z. Immunforsch.* 5: 297 (1910).
- Müller, H.*: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Ophthalmia phacogenetica. *Graef. Arch.* 153: 1 (1952); 154: 224 (1953); 155: 187 (1954).
- Pfeiffer, H. und Mita, S.*: Studien über Eiweißanaphylaxie. *Z. Immunforsch.* 5: 297 (1910).
- Römer, P. und Gebb, H.*: Beiträge zur Frage der Anaphylaxie durch Linseneiweiß. *Graef. Arch.* 81: 367 (1912).
- Weiterer Beitrag zur Frage der Anaphylaxie durch Linseneiweiß. *Graef. Arch.* 82: 504 (1913).
- Roethth, A.*: On the question of phacoanaphylactic Endophthalmitis. *Arch. Ophthal.*, Chicago 55: 103 (1926).
- Schultz-Dale*: cit. bei *Urbach*: Allergie-Krankheit (Maudrich, Wien 1935).
- Endophthalmitis phacoanaphylactica. *Amer. J. Ophthal.* 5: 737 (1922).
- Shibata*: Untersuchungen über die Frage der Autoantikörper der Linse. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 78: 770 (1927).
- Uhlenhuth, P. T.*: Festschr. 60. Geburtstag von R. Koch, Jena 1903.
- Uhlenhuth, P. T. und Händel, L.*: Untersuchungen über die praktische Verwertbarkeit der Anaphylaxie zur Erkennung und Unterscheidung verschiedener Eiweißarten. *Z. Immunforsch.* 4: 761 (1910).
- v. Szily, A.*: Die Anaphylaxie in der Augenheilkunde (Enke, Stuttgart 1914).
- Verhoeff, F. H. and Lemoine, A. N.*: Hypersensitiveness to lens protein. Patient desensitized and successfully operated upon immature cataract. *Amer. J. Ophthal.* 5: 700 (1922).
- Woods, A. C. and Burky, E. L.*: Lens protein and its fractions; preparation and immunologic and chemical properties. *J. amer. med. Ass.* 89: 102 (1927).
- The possible influence of immunological factors in the production of cataract. *Amer. J. Ophthal.* 16: 951 (1933).
- Woods, A. C.; Burky, E. L. and Woodhall, M. B.*: The organ specific properties and antigenic power in the homologous species of alpha crystallin. *Trans. amer. Ophthal. Soc.* 29: 168 (1931).

Adresse des Autors: Dr. F. Martina, Dermatologische Klinik der Universität, Basel (Schweiz).